

ATTORNEY DOCKET NO. 5576-132

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re: Maruyama

Serial No. To be assigned

Filed: Concurrently herewith

For: BASE MATERIAL FOR DRY DIRECT TABLETING COMPRISING LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYL CELLULOSE

Date: September 26, 2001

BOX PATENT APPLICATION

Commissioner for Patents

Washington, DC 20231

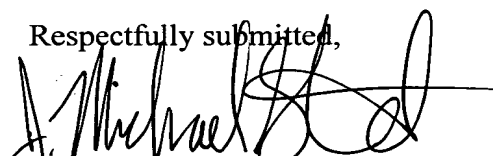


SUBMITTAL OF PRIORITY DOCUMENTS

Sir:

To complete the requirements of 35 USC 119, enclosed is a certified copy of the following Japanese priority application 2000-293279 filed September 27, 2000.

Respectfully submitted,


J. Michael Strickland
Registration No. 47,115



20792

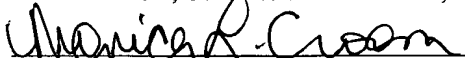
PATENT TRADEMARK OFFICE

CERTIFICATE OF EXPRESS MAILING

Express Mail Label No. EL733099673US

Date of Deposit: September 26, 2001

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to: BOX PATENT APPLICATION, Commissioner for Patents, Washington, DC 20231.


Monica L. Croom
September 26, 2001

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

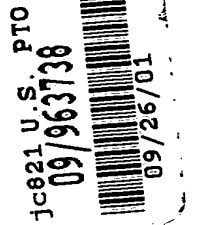
2000年 9月27日

出 願 番 号
Application Number:

特願2000-293279

出 願 人
Applicant(s):

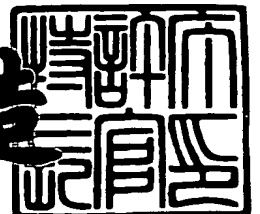
信越化学工業株式会社



2001年 3月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3015997

【書類名】 特許願

【整理番号】 P000816

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 A61K 47/38

【発明者】

【住所又は居所】 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島 2 8 番地の 1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

【氏名】 丸山 直亮

【特許出願人】

【識別番号】 000002060

【氏名又は名称】 信越化学工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099623

【弁理士】

【氏名又は名称】 奥山 尚一

【選任した代理人】

【識別番号】 100096769

【弁理士】

【氏名又は名称】 有原 幸一

【選任した代理人】

【識別番号】 100107319

【弁理士】

【氏名又は名称】 松島 鉄男

【選任した代理人】

【識別番号】 100114591

【弁理士】

【氏名又は名称】 河村 英文

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 086473

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0002048

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含む乾式直打用基剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる乾式直打用基剤。

【請求項 2】 上記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが圧縮度 3 5 % 以上である請求項 1 に記載の乾式直打用基剤。

【請求項 3】 流動性指数が 6 0 以上である請求項 1 又は請求項 2 に記載の乾式直打用基剤。

【請求項 4】 上記糖又は糖アルコールが、エリスリトール、マンニトール、ソルビトールからなる一群から選ばれる一又は二以上である請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の乾式直打用基剤。

【請求項 5】 上記糖又は糖アルコールが、上記低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して 3 0 ～ 1 0 0 重量%含まれる請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の乾式直打用基剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品又は食品分野等において製剤を製造する際に崩壊性又は結合性を付与するために添加する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

医薬品又は食品分野等の固形製剤において、主薬のみで作製された製剤では、薬物を投与しても十分な崩壊性が得られず、薬効が十分に発揮されない場合や結合性が劣るため、錠剤や顆粒剤とした際にその形状を保つことができない場合等の問題がある。このような場合に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを製剤に添加することにより、崩壊性や結合性を付与することができる。

【 0 0 0 3 】

このような目的で使用されるものとして、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの他にカルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルスターチ等があるが、この低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは非イオン性であるため、イオン性の薬物等との反応による変質が起きにくい等の利点を有する。

【 0 0 0 4 】

上記利点を利用して低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの粉末と薬物やその他の賦型剤等を乾式混合後に打錠する方法や水又は水溶性結合剤の水溶液と混練して造粒することにより顆粒剤を成型する方法等がある。この低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは日本薬局方収載の医薬品添加物であり、これを医薬品添加物として使用することは特公昭 4 6 - 4 2 7 9 2 号公報、特公昭 5 7 - 5 3 1 0 0 号公報に記載がある。

【 0 0 0 5 】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの製造方法は、パルプを苛性ソーダ水溶液に浸せき後、圧搾することにより作製されたアルカリセルロースとプロピレンオキサイドを反応させるか、粉末状パルプをイソプロピルアルコール、*tert*-ブチルアルコール、ヘキサン等の有機溶剤中で苛性ソーダ水溶液を添加してアルカリセルロースを作製し、プロピレンオキサイドを添加して反応させる等により、反応生成物を得ることができる。

【 0 0 0 6 】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースはアルカリ水溶液に可溶であり、反応品中には触媒として利用した苛性ソーダが残存する。この反応生成物に水を加えて溶解後、残存するアルカリを酸により中和し、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの中和析出粒子を形成させる。

この工程において生成される塩及びその他の不純物を除去するために水又は熱水を用いて洗浄を行い、洗浄品を圧搾して水分を除去後、乾燥・粉碎等の工程を経て最終的に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが得られる。

【 0 0 0 7 】

この低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの形状は繊維状物と球状物の混合物からなる粉体であり、錠剤等に成形する際の結合性はこの繊維状物の絡み合いにより得られるといわれている。一方、この結合性を高めるために、この様な繊維状物が多くすると粉体が嵩高いものとなり、その流動性が低下する。そのため、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと薬物やその他の賦型剤等を乾式混合後に打錠する方法、一般的に乾式直打といわれる方法においては、この流動性が低いことにより打錠機のホッパーから流出せず打錠不可能となるか、あるいは錠剤の重量偏差が著しく大きくなる問題があった。特開昭7-324101号公報には安息角が45度以下で膨潤率100%以上であることを特徴とする低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが開示されている。これは、流動性は若干改善されてはいるが繊維状物が減少することにより、結合性が低下する問題があった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、錠剤を成形する際に添加する結合材及び崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの結合性が高く、流動性が高い乾式直打用の基剤とすることを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記目的を達成するため鋭意検討した結果、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させたものが結合性及び流動性が改善された乾式直打用の基剤となることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

従って、本発明は低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる結合性及び流動性が改善された乾式直打用基剤を提供する。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

本発明の乾式直打用基剤とは、乾式で錠剤等を作製する際に使用される薬物以

外の賦形剤や結合剤又は崩壊剤のことをいう。乾式直打とは、薬物と賦形剤や結合剤又は崩壊剤とを水又は溶媒を用いず、粉体のまま混合し、その混合物を錠剤成型機を用いて圧縮成型することにより、錠剤等を作製する方法をいい、粉体をそのまま混合して圧縮成型するのみであるため、工程が簡略であるという利点を持つ。

【0011】

本発明に使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとしては、無水グルコース単位あたりヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が0.1～0.5であることが好ましい。ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が0.1未満だと目的の結合性を示さず、0.5を超えると目的の崩壊性を示さず、成型された錠剤等の製剤の崩壊時間が長くなる場合がある。

【0012】

本発明に使用される糖又は糖アルコールとしては、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール、乳糖、蔗糖などからなる一群から選ばれる一又は二以上があげられるが、エリスリトール、マンニトール、ソルビトール等の還元末端がない糖アルコールが保存安定性に優れるため好ましい。

【0013】

この低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる乾式直打用基剤の製法の好ましい一態様としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖又は糖アルコールを乾式で混合後、攪拌しながら水を加えることにより湿粉造粒物を作製するか、又は、糖又は糖アルコールの水溶液を低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに攪拌しながら添加することにより湿粉造粒物を作製する。その後、この造粒物を定法に従い乾燥し、必要に応じて粉碎、分級することにより目的の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖又は糖アルコールを含浸する乾式直打用基剤を得ることができる。上記の様な攪拌造粒の他、流動層造粒、噴霧乾燥等でも製造できる。

【0014】

ここで使用する低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、特に制限はないが結合性を高めるためにできるだけ繊維状のものを使用するのが好ましい。その指

標として圧縮度があるが、35%以上のものが好ましく、さらには好ましくは40%以上である。圧縮度が高い程繊維状物が多いことを意味し、圧縮度は次式から求められる。

$$\text{圧縮度}(\%) = [(\text{固め嵩密度} - \text{ゆるめ嵩密度}) / \text{固め嵩密度}] \times 100$$

【0015】

ここで、ゆるめ嵩密度とは疎充填の嵩密度をいい、ゆるめ嵩密度の測定方法は、直径5.03cm、高さ5.03cm（容積100ml）円筒容器に試料をJIS22メッシュ（710 μ m）の篩を通して23cm上方から均一に供給して、上面をすり切ってその重量を秤量することにより測定でき、最も典型的にはホソカワミクロン社製パウダーテスター（PT-D）を用いて測定できる。

固め嵩密度は、ゆるめ嵩密度測定後にさらにこの容器上部にホソカワミクロン社製パウダーテスターの備品である専用キャップをはめ、この上縁まで試料を追加し1.8cmのタップ高さで180回タッピングを行った後、キャップをはずして容器の上面で試料をすり切って100ml容器への試料充填量により測定できる。

【0016】

粉体の流動性を表す指標としてカル(Carr)によって提唱された流動性指数がある。その求め方は、上記の圧縮度の他に安息角、スパチュラ角、凝集度の4種の値を測定し、その値からそれぞれについて指数を求め、それらを総和して流動性指数を求める。詳細は、「改訂増補粉体物性図説」粉体工学会・日本粉体工業技術協会編、日経技術図書、1985年、第151頁に記載がある。

【0017】

通常、圧縮度が高い繊維状の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースは、結合性は高いが流動性は低く、乾式直打用の基剤としては利用し難い。しかし、本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られるものは、流動性の優れるものとなる。

【0018】

また、単に低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを水を用いて造粒し乾燥することにより得られる粉体は流動性は改善されるが乾燥収縮により、緻密な粒子

となり、打錠時に加える力に対して変形し難く結合性が低下する。しかしながら、本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる物は、水により膨潤した低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの空隙に糖又は糖アルコールが存在した状態のものを乾燥することにより、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの乾燥収縮を抑制し、また、打錠時に加える力に対して糖又は糖アルコールの部分があるため変形しやすく結合性が保たれるものと考えられる。

【 0 0 1 9 】

この糖又は糖アルコールの添加量は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して 3 0 ～ 1 0 0 重量%が好ましい。3 0 重量%未満では低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが湿潤後乾燥する際に収縮することによる結合性の低下を抑制できない恐れがあり、1 0 0 重量%を超えると低置換度ヒドロキシプロピルセルロース含有量が低下するため結合性が低下する恐れがある。

【 0 0 2 0 】

造粒時に使用する水の量としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して概ね 2 0 0 ～ 6 0 0 重量%であり、使用する糖又は糖アルコールを溶解させた状態で使用するのが好ましい。含浸は、ディップ法等によって行われる。

【 0 0 2 1 】

湿粉造粒物を乾燥後、得られた乾燥物を必要に応じて粉砕、分級することは自由である。なお、乾燥方法は、特に限定されないが、送風オーブンをを用いて 6 0 ～ 8 0 ℃程度で乾燥する方法や流動層にて吸気温度 6 0 ～ 8 0 ℃程度で乾燥する方法等が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

本発明の低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる物の流動性指数は 6 0 以上が好ましい。流動指数 6 0 未満では、流動性が低く、打錠時にホッパーから流出せず打錠不可能となるおそれがある。

また、本発明の乾式直打用基剤は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースと糖又は糖アルコールに加えて、一般に使用される乳糖、コーンスターチ等の賦形

剤や微結晶セルロース等の結合剤、カルボキシメチルセルロースのカルシウム塩、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム等の崩壊剤等を含むことができ、この場合は乾式直用基剤全体として流動性指数は60以上が好ましい。

【0023】

【実施例】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

実施例1

ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が0.25、圧縮度45%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業社製)500gを内容積5リットルの攪拌造粒装置(バーチカルグラニュレーターFM-VG-05、パウレック社製)に仕込み、回転数800rpm、チョッパー回転数900rpmで攪拌しながら、17重量%エリスリトール水溶液1470g(低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して50重量%のエリスリトール)を添加して、その後5分間造粒操作を行なった。

得られた造粒物を80℃、1昼夜送風オーブンにて乾燥後、小型粉碎機にて粉碎し、80メッシュ(目開き177 μ m)篩いで篩過することにより目的物を得た。得られた目的物の流動性指数、結合性、崩壊性を表1に記載した。

【0024】

実施例2

ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が0.25、圧縮度50%の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース500gを内容積5リットルの攪拌造粒装置(バーチカルグラニュレーターFM-VG-05、パウレック社製)に仕込み、回転数800rpm、チョッパー回転数900rpmで攪拌しながら、17重量%エリスリトール水溶液1470g(低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して50重量%のエリスリトール)を添加して、その後5分間造粒操作を行なった。

得られた造粒物を80℃、1昼夜送風オーブンにて乾燥後、小型粉碎機にて粉碎し、80メッシュ篩いで篩過することにより目的物を得た。得られた目的物の流動性指数、結合性、崩壊性を表1に記載した。

【 0 0 2 5 】

実施例 3

ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が 0.25、圧縮度 45% の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11、信越化学工業社製) 500 g を内容積 5 リットルの攪拌造粒装置 (バーチカルグラニュレーター FM-VG-05、パウレック社製) に仕込み、回転数 800 r p m、チョッパー回転数 900 r p m で攪拌しながら、17 重量% マンニトール水溶液 1470 g (低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して 50 重量% のマンニトール) を添加して、その後 5 分間造粒操作を行なった。

得られた造粒物を 80℃、1 昼夜送風オーブンにて乾燥後、小型粉碎機にて粉碎し、80 メッシュ篩いで篩過することにより目的物を得た。得られた目的物の流動性指数、結合性、崩壊性を表 1 に記載した。

【 0 0 2 6 】

実施例 4

ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が 0.25、圧縮度 45% の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11、信越化学工業社製) 500 g を内容積 5 リットルの攪拌造粒装置 (バーチカルグラニュレーター FM-VG-05 (株) パウレック社製) に仕込み、回転数 800 r p m、チョッパー回転数 900 r p m で攪拌しながら、17 重量% ソルビトール水溶液 1470 g (低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに対して 50 重量% のソルビトール) を添加して、その後 5 分間造粒操作を行なった。

得られた造粒物を 80℃、1 昼夜送風オーブンにて乾燥後、小型粉碎機にて粉碎し、80 メッシュ篩いで篩過することにより目的物を得た。得られた目的物の流動性指数、結合性、崩壊性を表 1 に記載した。

【 0 0 2 7 】

比較例 1

ヒドロキシプロポキシル基の置換モル数が 0.25、圧縮度 45% の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (LH-11、信越化学工業社製) 500 g を内容積 5 リットルの攪拌造粒装置 (バーチカルグラニュレーター FM-VG-05、パウレック

ク社製)に仕込み、回転数800rpm、チョッパー回転数900rpmで攪拌しながら、水1220g(実施例1と同様の水量)を添加して、その後5分間造粒操作を行なった。

得られた造粒物を80℃、1昼夜送風オーブンにて乾燥後、小型粉碎機にて粉碎し、80メッシュ篩いで篩過することにより目的物を得た。得られた目的物の流動性指数、結合性、崩壊性を表1に記載した。

【0028】

以下、評価試験法について記載する。

流動性指数

パウダーテスター(ホソカワミクロン社製)を用いて圧縮度、安息角、スパチュラ角、凝集度を測定して各指数を総和して求めた。

結合性

各目的物を200mgずつ秤取り、IR錠剤成形器にて9.8MPa、30秒加圧して直径10mmの錠剤を作製し、その錠剤の硬度を測定した。

崩壊性

日本薬局方13の崩壊試験に準じて、試験液；37℃、水にて崩壊時間を測定した。

【0029】

以上の試験結果を表1に示す。参考として、実施例1に使用した低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(LH-11、信越化学工業社製)の流動性指数、結合性、崩壊性も表1に記載する。

【表 1】

	基 剤			評 価		
	LHPCの圧縮度 (%)	糖又は糖アルコール		流動指数	結合性 (N)	崩壊性 (分)
		種類	対LHPC添加量(重量%)			
実施例1	45	エリスリトール	50	67	222	4.3
実施例2	50	エリスリトール	50	61	350	5.4
実施例3	45	マンニトール	50	66	170	2.3
実施例4	45	ソルビトール	50	65	185	3.3
比較例1	45	なし	0	62	69	0.5
LH-11	45	-	-	45	175	8.9

* 「LHPC」は、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを表す。

【0030】

上記の結果から、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られるものは、結合性が高く、流動性の優れた粉体であることが判る。また、その崩壊性も優れた乾式直打用の基剤として利用できる。

【0031】

【発明の効果】

低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られるものは、結合性及び流動性が高い結合材及び崩壊剤として乾式直打用の基剤として利用できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 錠剤を成形する際に添加する結合材及び崩壊剤として使用される低置換度ヒドロキシプロピルセルロースの結合性が高く、流動性が高い乾式直打用の基剤とすることを目的とする。

【解決手段】 低置換度ヒドロキシプロピルセルロースに糖又は糖アルコールを含浸させた後、乾燥して得られる乾式直打用基剤を提供する。

【選択図】 なし

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 0 - 2 9 3 2 7 9
受付番号	5 0 0 0 1 2 4 3 1 9 9
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 2 年 9 月 2 8 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成12年 9月27日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002060]

1. 変更年月日 1990年 8月22日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
氏 名 信越化学工業株式会社